



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Anemiile hemolitice la copil**

**Protocol clinic național**

**PCN-109**

*Chișinău  
2015*

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 1029 din 31.12.2015  
cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Anemiile  
hemolitice la copil”

**Elaborat de colectivul de autori:**

<i>Valentin Țurea</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
<i>Galina Eșanu</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
<i>Marian Vicol</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
<i>Eugeniu Popovici</i>	IMȘIC
<i>Ornelia Ciobanu</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
<i>Rodica Bordian</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

**Recenzenți oficiali:**

<i>Victor Ghicavii</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
<i>Ion Corcimar</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
<i>Valentin Gudumac</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
<i>Vladislav Zara</i>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
<i>Iurie Osoianu</i>	Compania Națională de Asigurări în Medicină
<i>Maria Cumpănă</i>	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
<i>Svetlana Cebotari</i>	Centrul Național de Transfuzie a Sîngelui

## CUPRINS

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT .....</b>	<b>3</b>
<b>PREFAȚĂ .....</b>	<b>3</b>
<b>A. PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ .....</b>	<b>4</b>
A.1. Diagnosticul .....	4
A.2. Codul bolii (CIM 10) .....	4
A.3. Utilizatorii .....	4
A.4. Scopurile protocolului .....	4
A.5 Data elaborării protocolului .....	4
A.6 Data următoarei revizuirii .....	4
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului .....	4
A.8. Definițiile folosite în document .....	5
A.9. Date epidemiologice .....	5
<b>B. PARTEA GENERALĂ .....</b>	<b>6</b>
B.1. Nivelul de asistență medicală primară .....	6
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (hematologul) .....	7
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească .....	8
<b>C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ .....</b>	<b>10</b>
C.1.1. Algoritm de conduită și diagnostic al pacientului cu AH .....	10
<b>C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR .....</b>	<b>11</b>
C.2.1. Clasificarea AH .....	11
C.2.2. Factorii de risc .....	11
C.2.3. Conduita pacientului cu AH .....	13
C.2.3.1. Anamneza .....	13
C.2.3.2. Examenul fizic .....	13
C.2.3.3. Investigațiile paraclinice .....	14
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial .....	15
C.2.3.5. Criteriile de spitalizare .....	16
C.2.3.6. Tratamentul AH .....	16
C.2.3.7. Supravegherea pacientului cu AH .....	18
C.2.4. Stările de urgență în AH .....	19
C.2.5. Complicațiile AH .....	19
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL .....</b>	<b>19</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară .....	19
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator .....	19
D.3. Secțiile de hematologie, pediatrie și reabilitare ale spitalelor raionale, municipale și republicane .....	20
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>	<b>21</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>22</b>
Anexa 1. Ghidul părintelui pacientului cu AH .....	22
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>23</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>AMP</b>	Asistența medicală primară
<b>AM</b>	Asistența medicală
<b>IMșiC</b>	Institutul Mamei și Copilului
<b>AH</b>	Anemie hemolitică
<b>AGS</b>	Analiza generală a sângelui
<b>AGU</b>	Analiza generală a urinei
<b>ALT</b>	Alaninaminotransferaza
<b>AST</b>	Aspartataminotransferaza
<b>Sindromul CID</b>	Sindromul coagulării intravasculare diseminate
<b>AHAI</b>	Anemie hemolitică autoimună
<b>Nr.</b>	Numărul
<b>ATP</b>	Adenozintrifosfat
<b>Mg</b>	Miligrame
<b>MI</b>	Mililitri

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Cursului de pediatrie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în colaborare cu specialiștii din secția hematologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu Ghidurile internaționale actuale privind AH la copii și va servi drept bază pentru elaborarea Protocoalelor clinice instituționale.

La recomandarea MS pentru monitorizarea Protocoalelor clinice instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în Protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul: Anemie hemolitică

#### *Exemple de diagnostic clinic:*

1. Anemie hemolitică ereditară – microsferocitoză, perioada de criză.
2. Anemie hemolitică ereditară – hemoglobinopatie – Talasemie.
3. Anemie hemolitică autoimună.

### A.2. Codul bolii (CIM 10): D.55 – D.59

#### A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- Centrele de sănătate (medici de familie);
- Centrele medicilor de familie (medici de familie);
- Centrele consultative raionale (medici pediatri);
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, pediatri);
- Serviciile de asistență medicală prespitalicească (echipele AM specializate și profil general);
- Secțiile de pediatrie, hematologie, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici pediatri, hematologi, reanimatologi).

#### A.4. Scopurile protocolului:

1. Sporirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu AH

2. Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu AH
3. Îmbunătățirea profilaxiei complicațiilor la pacienți cu AH
4. Micșorarea numărului cazurilor de deces prin AH

**A.5. Data elaborării protocolului:** mai 2010

**Data ultimei revizuirii:** 2015

**A.6. Data reviziei următoare:** 2017

**A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:**

Numele, prenumele	Funcția
Valentin Țurea	d.h.ș.m., conferențiar universitar șef catedră pediatrie nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”, șef secție hematologie IMSP
Galina Eșanu	d.ș.m.conferențiar universitar, catedra pediatrie nr.2 USMF „Nicolae Testemițanu”
Marian Vicol	asistent universitar, catedra pediatrie nr.2 USMF „Nicolae Testemițanu”
Eugeniu Popovici	medic hematolog, secția hematologie a IMSP IMȘIC
Ornelia Ciobanu	medic pediatru USMF „Nicolae Testemițanu”
Rodica Bordian	medic pediatru USMF „Nicolae Testemițanu”

**Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:**

Denumirea	Persoana responsabilă - semnătura
Comisia Științifico-metodică de Profil „Pediatrie”	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	

**A.8 Definiții folosite în document:**

*Anemiile hemolitice* constituie un grup de afecțiuni congenitale sau dobândite care au drept caracteristică comună scurtarea duratei de viață a eritrocitelor, hiperdestrucția lor prin diferite mecanisme patogenetice, care se manifestă clinic prin sindrom icteric, sindrom anemic, hepatosplenomegalie și hiperreactivitate medulară compensatorie.

## A.9. Date epidemiologice

Conform datelor literaturii, anemiile hemolitice constituie aproximativ 11% din toate cazurile de anemie. Afectează persoanele de orice vârstă cea mai frecvent întâlnită anemie hemolitică ereditară cu afectarea membranei eritrociare este microsferocitoza (Minkovski-Chauffard), cu o prevalență de aproximativ un individ la 2500-4000 pentru Statele Unite ale Americii și Marea Britanie. Prevalența reală, însă, este mult mai mare, dat fiind faptul că mulți bolnavi au forme asimptomatice ale bolii.

Dintre hemoglobinopatii, siclemia printre populația Statelor Unite ale Americii are o incidență de 1:6600 copii născuți vii, urmată de alfa-talasemie cu o incidență de 1:9000 copii născuți vii și beta-talasemie cu o incidență de 1:55.000 copii născuți vii. De menționat, că hemoglobinopatiile se întâlnesc mai frecvent în populațiile în care malaria este endemică- africanii, asiaticii și chiar hispanicii.

Deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază este cea mai frecventă enzimopatie, afectând mai mult de 200 milioane de oameni în întreaga lume, estimându-se că numărul purtătorilor heterozigoți ai genei patologice responsabile de maladie atinge 600 milioane.

Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald este cel mai frecvent întâlnită față de alte AHAI. Vârful incidenței la copii este în jurul vârstei de 4 ani, deseori după o infecție virală, fiind primară, neasociată cu altă maladie. Raportul băieței: fete este egal. Cu cât înaintează în vârstă, cu atât sporesc șansele ca AHAI cu anticorpi la cald să fie secundară. Perioada neonatală este caracterizată prin formele izoimune, transimune ale anemiilor hemolitice.

## B. PARTEA GENERALĂ

### B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară (medicul de familie)

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>	<b>1.1 Profilaxia primară</b> Profilaxia primară în AHAI idiopatice nu se efectuează. Profilaxia AHAI secundare constă în tratamentul corect al bolii de bază ce prezintă risc pentru dezvoltarea AHAI.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxia primară în AHAI idiopatice nu se efectuează.</li> <li>Profilaxia AHAI secundare constă în tratamentul corect al bolii de bază ce prezintă risc pentru dezvoltarea AHAI.</li> </ul>
	<b>1.2 Profilaxia secundară</b> Infecțiile intercurrente pot cauza recidive ale AHAI. Temperaturile joase, în cazurile AHAI cu anticorpi la rece, pot provoca crize hemolitice.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evitarea infecțiilor intercurrente.</li> <li>În AHAI cu anticorpi la rece – evitarea expunerii la temperaturi joase.</li> <li>În deficitul de G-6-fosfatdehidrogenază evitarea administrării medicamentelor (caseta 3)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de AH	Anamneza permite suspectarea AH la copiii cu sindrom hemolitic și anemic Analiza generală a sângelui evidențiază anemia și reticulocitoza	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (caseta 6)</li> <li>Examenul fizic (caseta 7)</li> <li>Examenul paraclinic (caseta 8)</li> <li>Diagnosticul diferențial (caseta 9)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultația altor specialiști (la necesitate)</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aprecierea necesității spitalizării (caseta 11)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul medicamentos		<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se efectuează doar în staționar.</li> </ul>
4. Supravegherea		<b>Obligatoriu:</b> Supravegherea pacienților cu AH se efectuează pe tot parcursul vieții (caseta 13)

### B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medicul pediatru)

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxia primară în AHAI idiopatice nu se efectuează.</li> <li>Profilaxia AHAI secundare constă în tratamentul corect și cu eficacitate al bolii de bază ce prezintă risc</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxia primară în AHAI idiopatice nu se efectuează.</li> <li>Profilaxia AHAI secundare constă în tratamentul corect și cu eficacitate al bolii de bază ce prezintă risc pentru dezvoltarea</li> </ul>

	<p>pentru dezvoltarea AHAI.</p> <p>Infecțiile intercurrente pot cauza recidive ale AHAI.</p> <p>Temperaturile joase, în cazurile AHAI cu anticorpi la rece, pot provoca crize hemolitice.</p>	<p>AHAI.</p> <p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Evitarea infecțiilor intercurrente.</li> <li>· În AHAI cu anticorpi la rece – evitarea expunerii la temperaturi joase</li> <li>· În deficitul de G-6-PDH evitarea administrării medicamentelor (<i>caseta 3</i>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de AH	<p>Anamneza permite suspectarea AH la copiii cu sindrom hemolitic și anemic</p> <p>Analiza generală a sângelui evidențiază anemia și reticulocitoza</p> <p>Reticulocitoza este un semn de hiperproducere a eritrocitelor</p> <p>Bilirubina majorată din contul fracției indirecte este o manifestare de distrucție sporită a eritrocitelor</p>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Anamneza (<i>caseta 6</i>)</li> <li>· Examenul fizic (<i>caseta 7</i>)</li> <li>· Examenul paraclinic obligatoriu (<i>caseta 8</i>)</li> <li>· Diagnosticul diferențial (<i>caseta 9</i>)</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Examenul paraclinic recomandabil (<i>caseta 8</i>)</li> <li>· Consultația altor specialiști (<i>la necesitate</i>)</li> </ul>
2.2. Deciderea necesității spitalizării și/sau consultul specialiștilor		<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· În caz de urgență pacientul va fi spitalizat în mod urgent în unitatea de terapie intensivă.</li> <li>· Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 11</i>).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. <i>Tratamentul medicamentos</i>		<p><b>Obligatori:</b></p> <p>Se efectuează doar în staționar.</p> <p>La nivel raional și municipal conform recomandărilor hematologului (<i>caseta 12</i>)</p>
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este depistarea precoce a recidivelor	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Supravegherea pacienților cu AH se efectuează pe tot parcursul vieții (<i>caseta 13</i>)</li> </ul>

### B.3. Nivelul de staționar

Descriere (măsură)	Motivele (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Tratamentul corect al AH previne complicațiile	<p><b>Criterii de spitalizare în secții profil pediatric (raional, municipal):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienții cu AH la recomandarea hematologului.</li> </ul> <p><b>Secții hematologice (nivel republican)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți pacienții cu AHAI idiopatică</li> <li>• Pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului (<i>caseta 11</i>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1 Confirmarea diagnosticului de AH		<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Anamneza (<i>caseta 6</i>)</li> <li>· Examenul fizic (<i>caseta 7</i>)</li> <li>· Examenul paraclinic obligatoriu (<i>caseta 8</i>)</li> <li>· Diagnosticul diferențial (<i>caseta 9</i>)</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>· Examenul paraclinic recomandabil (<i>caseta 8</i>)</li> <li>· Consultația altor specialiști (<i>la necesitate</i>)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul medicamentos simptomatic al AH	Prevenirea complicațiilor	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· În cazurile grave cu scăderea accelerată a hemoglobinei mai jos de 70-80 g/l se efectuează transfuzii de componente sangvine eritrocitare fenotipate și compatibilizate. În cazurile hemolitice severe se întreprind măsuri terapeutice pentru prevenirea complicațiilor cu tromboze vasculare și a sindromului CID (<i>caseta 12</i>)</li> </ul>
<b>4. Externarea</b>		<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Evaluarea criteriilor de externare</li> <li>· Eliberarea extrasului din foia de observație care va conține obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnosticul precizat desfășurat</li> <li>• rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat</li> <li>• recomandări explicite pentru părinți și medici</li> </ul> </li> </ul>

## C. 1.1. Algoritmul diagnostic în anemia hemolitică

### Suspectarea AH

**Sindromul de hemoliză** (*paloarea tegumentelor cu icter, culoarea întunecată a urinei, prezența în unele cazuri a splenomegaliei*)

**Sindromul anemic** (*slăbiciuni generale, vertij, dispnee la efort fizic, palpitații, paliditate a tegumentelor, tahicardie etc.*)

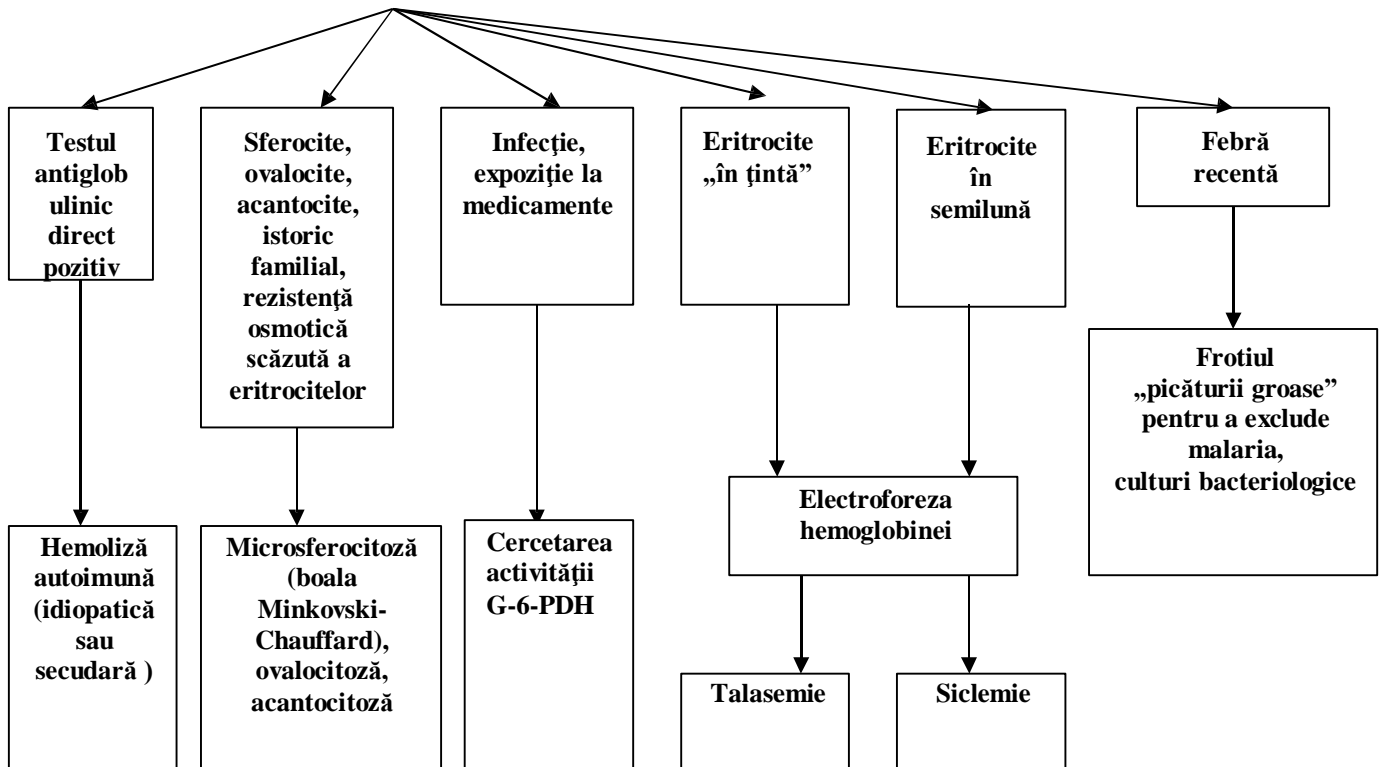
#### Evaluarea hemolizei:

1. Intravasculare (AGS cu estimarea nr. de reticulocite, hemoglobinemiei, hemoglobinuriei, hemosiderinuriei, frotiului sângelui periferic, maladia Marchiafava-Micheli)
2. Extravasculare (–bilirubinemia indirect)

Negativ

Evaluați alte cauze  
posibile de anemie  
normocitară  
(hemoragie, boală cronică)

#### Hemoliză Intravasculară



## C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea AH

**Caseta 1. Clasificarea AH** (Cele mai frecvent întâlnite forme de anemii hemolitice)

#### A. Anemii hemolitice ereditare:

##### I. Membranopatiile eritrocitare (dereglarea structurii membranei eritrocitare)

1. microsferocitoza
2. ovalocitoza
3. acantocitoza

##### II. Enzimopatiile eritrocitare (fermentopatii) - anemii hemolitice determinate de deficiența unui ferment eritrocitar

1. deficitul fermenților glicolizei
2. deficitul fermenților care participă la oxidarea și reducerea glutatationului
3. deficitul fermenților care participă la utilizarea ATP etc.

##### III. Hemoglobinopatii

1. Hemoglobinopatii calitative (siclemia)
2. Hemoglobinopatii cantitative (talasemiile)

#### B. Anemii hemolitice dobândite (cu anticorpi la cald sau la rece)

##### I. Anemii hemolitice imune

1. autoimune
2. izoimune
3. heteroimune
4. transimune

##### II. Membranopatii dobândite

1. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (Marchiafava-Michelli)

##### III. AH dobândite determinate de distrugerea mecanică a eritrocitelor

1. Hemoglobinuria de marș
2. Anemia hemolitică microangiopatică
3. Apărută după platiile valvelor cardiace cu valve mecanice

##### IV. AH dobândite cu distrugerea eritrocitelor de către agenți infecțioși (agentul malariei, toxoplasmozei).

Notă: Unele AH dobândite nu au o cauză cunoscută, ele fiind clasificate ca idiopatice (ex. AHAI idiopatică, atât cu anticorpi la rece, cât și cu anticorpi la cald).

### C.2.2. Factorii de risc ai AH

**Caseta 2. Factori de risc care contribuie la apariția crizelor hemolitice în anemiile hemolitice ereditare**

- Hipoxia
- Acidoza
- Deshidratarea
- Infecțiile
- Febra
- Hipotermia
- Efortul fizic
- Menstruația

**Caseta 3. Medicamentele asociate cu hemoliza în deficiența de G-6-fosfatdehidrogenază**

- **Antimalaricele**  
Primachina  
Pentachina  
Pamachina
- **Sulfanilamidele**  
Sulfametoxazol  
Sulfapiridina  
Silfacetamid

Dapsona etc.

- **Alți agenți antibacteriali**

Nitrofuranele

Acidul nalidixic

Cloramfenicol

Ciprofloxacina

- **Analgezice/antipiretice**

Acidul acetilsalicilic

- **Antituberculoasele**

- **Altele**

Probenecid

Analogii vitaminei K

Albastru de metilen

Acid ascorbic

#### **Caseta 4. Factorii de risc ai AH dobândite secundare**

- Leucemia limfocitară cronică
- Limfoamele non-Hodgkin
- Limfomul Hodgkin
- Mielofibroza idiopatică
- Lupusul eritematos de sistem
- Dermatomiozita
- Artrita reumatoidă
- Sclerodermia
- Hepatita cronică
- Ciroza hepatică
- Tumori maligne nehodgkiniene (ex. tumori ovariene)

Notă: Pentru AH dobândite idiopatice factorii de risc nu se cunosc.

Pacientul cu AHAI secundară trebuie urmărit cu atenție în dinamică, întrucât AHAI poate fi prima manifestare a unei boli din cele enumerate. Adolescenții care prezintă AHAI au cel mai mare risc de a avea o maladie de sistem.

### **C.2.3 Conduita pacientului cu AH**

#### **Caseta 5. Pași obligatorii în conduita pacientului cu AH**

- Anamneza (*caseta 6*)
- Examenul fizic (*caseta 7*)
- Investigațiile paraclinice (*caseta 8*)
  - Analiza generală a sângelui cu estimarea nr. de trombocite, reticulocite și morfologia eritrocitelor
  - Bilirubina generală și fracțiile ei
  - ALT, AST
  - Punctatul medular (de către hematolog )
  - Testul antiglobulinic direct și indirect
  - Investigațiile pentru determinarea cauzei AH secundare
- Diagnosticul diferențial (*caseta 9*)

#### **Recomandabil:**

- Investigații suplimentare speciale (indicate de medicii hematologi) (*caseta 8*)

### C.2.3.1 Anamneza

#### Caseta 6. *Recomandări pentru culegerea anamnezei*

- Se va pune accent pe acuzele pacientului în vederea clasificării semnelor și simptomelor în sindromul hemolitic și sindromul anemic
- Se vor preciza datele anamnezei ereditare, locul de trai, administrarea de medicamente oxidante, prezența transfuziilor recente, a călătoriilor în țările endemice pentru malarie

### C.2.3.2 Examenul fizic

#### Caseta 7. *Regulile examenului fizic în AH*

- Se vor evalua semnele clinice ale sindromului de hemoliză (paloarea tegumentelor cu icter, culoarea întunecată a urinei, prezența în unele cazuri a splenomegaliei moderate)
- Se vor evalua semnele clinice ale sindromului anemic (paliditatea tegumentelor și mucoaselor vizibile, tahicardie, suflu sistolic la apex)
- În anemiile hemolitice ereditare (de ex. Talasemia) habitusul copilului are de suferit (retard stature-ponderal, capul în formă de turn, pomeți proeminenți, palatul dur înalt, abdomen mare din contul hepatosplenomegaliei)
- În AHAI secundare pot fi prezente semnele clinice ale maladiei de bază (*caseta 4*) care s-a complicat cu AHAI

### C.2.3.3 Investigații paraclinice

#### Caseta 8. *Investigații paraclinice în AH*

##### **Investigații pentru confirmarea AH (investigații obligatorii):**

- Analiza generală a sîngelui periferic cu estimarea nr. de reticulocite și de trombocite
- Analiza urinei la urobilină
- Bilirubina generală și fracțiile ei
- Determinarea ALT și AST
- Proba cu timol

##### **Investigațiile pentru determinarea cauzei AHAI - care permit de a stabili forma idiopatică sau secundară (investigații obligatorii):**

- Determinarea aminotransferazelor
- Determinarea antigenelor hepatitelor virale B,C și D
- Examinarea la HIV/SIDA
- Examinarea radiologică sau endoscopică a tractului gastrointestinal la necesitate
- Biopsia ganglionilor limfatici sau altor formațiuni tumorale la prezența lor
- Ultrasonografia organelor cavității abdominale
- Consultația ginecologului

##### **Investigații recomandabile:**

- Analiza generală a urinei
- Ureea, creatinina, glucoza în sînge
- Coagulograma
- Grupa sanguină după sistemul ABO, Rhesus, Kell și fenotiparea la alte antigene eritrocitare, în cazul cu indicații pentru hemotransfuzii
- Determinarea ionilor de K, Na, Ca

##### **Investigații suplimentare speciale (pentru medicii hematologi):**

- Diametrul mediu eritrocitar, curba Price-Jones
- Electroforeza hemoglobinei
- Determinarea calitativă și cantitativă a fermenților eritrocitari
- Puncția măduvei osoase
- Trepanobiopsia măduvei oaselor (la necesitate)
- Testul antiglobulinic direct și indirect
  - Testul Ham (la necesitate)
  - Analiza urinei la hemosiderină (la necesitate)

##### **În cazurile cu indicații pentru splenectomie:**

- coagulograma
- ionograma
- spirografia
- electrocardiografia
- radiografia cutiei toracice

**Notă:** Analiza generală a sângelui permite evaluarea anemiei. Se observă micșorarea conținutului de hemoglobină și a numărului de eritrocite, majorarea reticulocitelor (reticulocitoza este cel mai esențial semn al hemolizei). Morfologia eritrocitelor.

- Investigarea punctatului medular evidențiază hiperplazia țesutului eritroid în măduva oaselor (reticulocitoza și hiperplazia esutului eritroid în măduva oaselor ne indică o hiperproducere a eritrocitelor.
- AHAI cu autoanticorpi împotriva eritrocariocitelor din măduva oaselor (eritroblastopenie) – se atestă lipsa totală sau aproape totală a eritrocariocitelor din măduva oaselor. Testul antiglobulinic direct depistează anticorpilor fixați pe membrane eritrocitelor. Testul antiglobulinic indirect depistează anticorpilor antieritrocitari.

### **C.2.3.4 Diagnosticul diferențial**

**Caseta 9. Diagnosticul diferențial al AH de alte patologii ce evoluează cu icter, după care urmează a doua etapă - de diagnostic al tipului de anemie hemolitică**

#### **I etapă:**

- Icter parenchimos
- Icter mecanic
- Bilirubinopatiile funcționale

#### **II etapă:**

- Anemiile hemolitice ereditare (membranopatii, hemoglobinopatii, enzimopatii)
- Anemiile hemolitice dobândite
  - autoimune
  - izoimune
  - heteroimune
  - transimune
  - maladia Marchiafava-Micheli
  - anemiile hemolitice ca rezultat al distrucției mecanice a eritrocitelor
  - anemiile hemolitice prin acțiunea agenților infecțioși (malaria, toxoplasmoza)

**Caseta 10. Puncte cheie în diagnosticul diferențial**

#### **I etapă:**

- Patologiile care evoluează cu icter (icter parenchimos, icter mecanic, bilirubinopatiile)

La pacienții cu icter parenchimos, icter mecanic, în bilirubinopatii -conținutul hemoglobinei, numărul de eritrocite și reticulocite sunt în normă. Prezența anemiei însoțite de reticulocitoză permite de a constata caracterul hemolitic al icterului.

#### **II etapă: Diagnosticul tipului anemiei hemolitice**

##### **1. Anemiile hemolitice ereditare (membranopatii, enzimopatii, hemoglobinopatii)**

- Apariția simptomelor de hemoliză în copilărie, anamneza eredo-colaterală pozitivă, prezența splenomegaliei, dereglărilor de creștere a oaselor permite de a suspecta una din anemiile hemolitice ereditare

• Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice ereditare prin dereglarea structurii membranei eritrocitelor (membranopatii) și dereglarea sintezei sau structurii anșelor peptidice ale globinei (hemoglobinopatii) se bazează pe studierea schimbărilor caracteristice ale morfologiei eritrocitelor. Depistarea a peste 25 % de microsferocite cu diametrul mediu mai mic de 7  $\mu$  pe frotiul sângelui periferic confirmă diagnosticul de anemie hemolitică ereditară microsferocitară. Diametrul mediu eritocitar de 6,5  $\mu$  este diametrul diagnostic. Prezența eritrocitelor ovalocitare care constituie mai mult de 25 % din toate eritrocitele, confirmă diagnosticul de anemie hemolitică ereditară ovalocitară.

• Talasemia (deregări de sinteză a lanțurilor peptidice ale globinei) se caracterizează prin eritrocite hipocrome, majoritatea din ele cu un punct hemoglobinizat în centru din care cauză sunt numite „în țință”. În punctatul medular este mărit procentul de sideroblaști. Electroforeza hemoglobinei confirmă diagnosticul și forma ( $\alpha$ ,  $\beta$  etc.) talasemiei.

• Anemia drepanocitară (siclemia) cu deregări ale structurii anșelor peptidice ale globinei se caracterizează prin forma drepanocitară (forma de seceră, fus, cap de săgeată) a eritrocitelor care se depistează prin proba cu metabisulfid de sodiu sau în condiții de hipoxie după aplicarea garoului la baza degetului până la starea cianozei, din care se colectează sângele pentru a pregăti frotiul.

• Din grupul enzimopatiilor ereditare cel mai mare interes practic îl prezintă anemia hemolitică cauzată de deficitul enzimei glucozo-6-fosfatdehidrogenaza. Particularitatea acestei anemii constă în distrucția intravasculară a eritrocitelor, lucru manifest prin hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie. Maladia se manifestă prin crize hemolitice provocate de unele medicamente cu proprietăți de oxidant (*caseta 3*). Diagnosticul definitiv se confirmă prin metoda biochimică de determinare a activității enzimei.

• Anemiile hemolitice dobândite

*Anemia hemolitică izoimună* se dezvoltă în urma sensibilizării organismului cu formarea anticorpilor împotriva antigenelor eritrocitare, ceea ce are loc după transfuziile componentelor sangvine eritrocitare incompatibile sau în cazurile de boală hemolitică a nou-născutului.

*Anemia hemolitică heteroimună* se dezvoltă ca rezultat al fixării pe membrana eritrocitară a unor medicamente sau virusuri cu formarea complexului de tip haptan împotriva cărora sistemul imun produce anticorpi ce distrug aceste eritrocite.

*Anemia hemolitică transimună* poate apărea la nou-născuți și la făt în perioada sarcinii, când gravida suferă de anemie autoimună. Autoanticorpii antieritrocitari pătrund prin placentă în circulația fătului și deoarece eritrocitele lui au multe antigene comune cu cele ale mamei sunt distruse de acești anticorpi.

*Maladia Marchiafava-Micheli* (hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă). Se manifestă prin hemoliză intravasculară permanentă cu crize hemolitice însoțite de hemoglobinemie, hemoglobinurie și hemosiderinurie. Diagnosticul definitiv se confirmă prin testul Ham și proba cu zaharoză.

• Anemiile hemolitice cauzate de distrucția mecanică a eritrocitelor:

- Hemoglobinuria de marș se dezvoltă după un marș de lungă durată și se caracterizează prin hemoliza intravasculară tranzitorie

- Anemiile hemolitice, care se dezvoltă ca urmare a altor traumatisme mecanice cronice a eritrocitelor în cazurile de plastie a valvelor cardiace, hemangiomatoză, splenomegalii masive etc.

• Anemiile hemolitice apărute în urma acțiunii substanțelor toxice (sărurile metalelor grele, acizi organici etc.) sunt asociate cu semnele de intoxicare cu substanța respectivă.

• În anemiile hemolitice provocate de plasmodiul malariei au importanță situația epidemiologică, tabloul clinic și probele de laborator pentru depistarea malariei.

### ***C.2.3.5 Criterii de spitalizare***

#### ***Caseta 11. Criteriile de spitalizare a pacienților cu AH***

- Toți pacienții primari cu AH
- Toți copiii mai mici de 1 an
- Conținutul hemoglobinei mai jos de 90 g/l la pacienții cu AH repetată
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului
- Complicații cu risc pentru viață (*caseta 15*)

### ***C.2.3.6 Tratamentul AH***

#### ***Caseta 12. Principiile de tratament medicamentos***

Tratamentul pacienților cu AHAI idiopatică și AHAI secundare pe fond de maladii ale sistemului hematopoietic se efectuează de către medicii hematologi sau conform recomandărilor lor.

Tratamentul altor AHAI secundare se efectuează de către specialiștii în domeniul respectiv al

maladiei care s-a complicat cu AHAI

În scop de a micșora producerea anticorpilor antieritrocitari și de a supresa funcția macrofagilor se administrează corticosteroizi (prednisolon) în doza de 1-2 mg/kg/zi, dar nu mai mult de 60 mg/zi.

După jugularea puseului (crizei) hemolitic tratamentul cu prednisolon se prelungește în doză obișnuită până la normalizarea conținutului hemoglobinei, numărului de eritrocite și reticulocite. Peste 4-6 săptămâni de tratament doza de prednisolon se micșorează lent până la 15-20 mg/zi. Această doză se utilizează în decurs de 3-4 luni, ulterior se anulează cu micșorarea dozei treptat.

La prima acutizare a maladiei după jugularea hemolizei se efectuează splenectomia (dacă nu există contraindicații pentru această procedură). Splenectomia induce o remisiune stabilă în 74-85 % din cazuri.

În cazurile de lipsă a eficacității după splenectomie sau prezența contraindicațiilor acesteia se efectuează terapia imunosupresivă cu unul din preparatele:

1. Ciclosporina A în doza 3 mg/kg în zi (după posibilități)
2. Imunoglobuline anti-limfocitare pentru administrare intravenoasă
3. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> o dată în săptămână în decurs de 4 săptămâni (după posibilități)
4. Azotioprina câte 100-200 mg/zi timp de 2-3 săptămâni

În cazurile grave cu scăderea accelerată a hemoglobinei mai jos de 70-80 g/l se efectuează transfuzii de componente sangvine eritrocitare (CE sau CED sau CEDL sau CEDLAD) compatibilizate prin testul antiglobulinic indirect.

În cazurile hemolitice severe se întreprind măsuri terapeutice pentru prevenirea complicațiilor cu tromboze vasculare și a sindromului CID, care includ:

- Sol. fiziologică 20 ml/kg corp în perfuzie zilnic
- Sol. Glucoză 5 % - 10 ml/kg corp în perfuzie zilnic
- Plasmă proaspăt congelată cu heparină (10.000 Unități la 1 litru de plasmă)
- Dextran 40 sau Refortan în perfuzie zilnic
- Heparină de 4 ori în zi (peste fiecare 6 ore), doza depinde de intensitatea hemolizei și timpul de coagulare sau
- Heparine cu masa moleculară mică o dată în zi
- Antiagregante (Acid acetilsalicilic, Pentoxifilină, Dipiridamol)
- Acid folic

În tratamentul AHAI cu anticorpi la rece e necesar de întreprins măsuri de încălzire a bolnavului. În cazurile AHAI cu titru înalt de autoanticorpi se recomandă plasmafereza curativă. Corticosteroizii se folosesc numai în crizele hemolitice severe.

Tratamentul AHAI secundare include terapia specifică a bolii de bază cu includerea corticosteroizilor.

Tratamentul de elecție al membranopatiilor este considerată a fi splenectomia, vârsta optimă de efectuare a acesteia este de 4-5 ani, dar în cazuri individuale poate fi efectuată și mai devreme.

În deficiența de G-6-fosfatdehidrogenază este întreruptă imediat administrarea medicamentului care a provocat criza. În crizele hemolitice severe se întreprind măsuri terapeutice de prevenire a complicațiilor cu tromboze vasculare și CID, transfuzii de concentrat eritocitar deleucocitat (CEDL) sau concentrat de eritrocite deplasmalizat (CED), după caz fenotipat.

Pacienții cu talasemie majoră necesită transfuzii la fiecare 4-5 săptămâni. Pentru a preveni hemosideroza se efectuează terapia chelatoare cu Deferoxamină (Desferal).

La pacienții cu drepanocitoză poate fi necesară administrarea de analgezice în timpul crizelor hemolitice. Splenectomia la pacienții cu talasemie sau drepanocitoză se efectuează când există hipersplenism. Transplantul de măduvă osoasă de la donator compatibil este soluția de vindecare a pacienților cu talasemie sau drepanocitoză.



### C.2.3.7 Supravegherea pacienților cu AH

Diagnoza (cifru conform CIM-X)	Frecvența supravegherii MF și a specialiștilor	Investigații paraclinice	Indicatorii de bază care urmează a fi monitorizați	Tratament, inclusiv de recuperare (inclusiv în Centrele și secțiile de recuperare pentru copii)	Grupa de sănătate; Grupa la educația fizică; Recomandări privind imunizarea; Criteriile eficacității dispensarizării (indicațiile pentru anularea "D")
I	II	III	IV	V	VI
D.55 - D.59	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>Medicul de familie</b></li> <li>· <i>Pacienții cu AH până la vârsta de 1 an:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examinați 1 dată la 3 luni după debutul bolii;</li> <li>• Supravegheați lunar.</li> </ul> </li> <li>· <i>Pacienții cu AH cu vârsta între 1 și 3 ani:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examinați 1 dată la 6 luni;</li> <li>• Supravegheați trimestrial.</li> </ul> </li> <li>· Pacienții cu AH cu vârsta între 3 și 18 ani: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examinați 1 dată pe an;</li> </ul> </li> </ul> <p>Supravegheați o dată în 6 luni.</p> <p><b>Pediatrul</b> - o dată în 3 luni;</p> <p><b>Hematologul</b>: 1 dată în 3 luni, apoi 1 dată în 6 luni (internare la necesitate).</p> <p><b>Stomatologul</b>- o dată la 6 luni.</p> <p><b>ORL-istul</b> –o dată la 6 luni.</p>	<p><b>Analiza generală de sânge cu estimarea nr. de reticulocite:</b></p> <p>În caz de criză– 2 ori pe săptămână;</p> <p>În caz de remisie – 1 dată în lună primele 3 luni, apoi o dată la 6 luni</p> <p><b>Analiza generală a urinei</b>-o dată în 6 luni</p> <p><b>Bilirubina generală și fracțiile ei</b>-o dată în 6 luni</p> <p><b>Probele specifice</b>-diametrul mediu eritrocitar, electroforeza hemoglobinei, probele imunologice, indicii fermentativi-la confirmarea diagnosticului și apoi la necesitate.</p> <p><b>USG organelor abdominale</b> 1 dată în an.</p>	<p>Starea generală, icterul și paliditatea tegumentelor, hepatosplenomegalia, focare cronice de infecție, starea sistemului osos, gastrointestinal, curba ponderală (îndeosebi în tratamentul cu corticosteroizi); Sângele periferic – Eritrocite, Hb, VSH, reticulocite. În urină – urobilinoizii; În ser –bilirubina generală și fracțiile ei, AST, ALT, proba cu timol, markerii hepatici</p>	<p>Continuarea tratamentului de bază indicat de hematolog (extras);</p> <p>Dieta № 5 cu excluderea produselor picante, grase, extractive.</p> <p>Sanarea focarelor de infecție cronică.</p>	<p><b>III, în conformitate cu starea funcțională-IV, V.</b></p> <p>Eliberare de la cultura fizică și contraindicarea vaccinării în AH imune, în cele congenitale-până la vindecarea clinică și paraclinică (dacă este posibil).</p> <p>Copiii cu AH nu abandonează evidența.</p>

### C.2.4 Stările de urgență în AH

#### Caseta 14. Stările de urgență în AH

- Crizele hemolitice severe
- Precoma anemică
- Coma anemică

### C.2.5. Complicațiile AH

#### Caseta 15. Complicațiile AH

- Tromboze vasculare
- Sindromul CID
- Retard fizic în cadrul AH ereditare severe

## D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<b>D1. Instituțiile de AMP</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· medic de familie</li> <li>· asistenta medicală de familie</li> <li>· medic de laborator și laborant cu studii medii</li> </ul>
	<b>Aparataj, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· tonometru</li> <li>· fonendoscop</li> <li>· laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui cu estimarea numărului de trombocite și reticulocite, analizei generale a urinei, ALT, AST, Bilirubinei totale și fracțiilor ei</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> Prednisolon Antiagregante (Acid acetilsalicilic, Pentoxifilină, Dipyridamol)
<b>D2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator (pediatrul)</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· medic pediatru</li> <li>· medic imagist</li> <li>· medic laborant</li> <li>· asistente medicale</li> <li>· laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic</li> </ul>
	<b>Aparataj, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· tonometru</li> <li>· fonendoscop</li> <li>· ultrasonograf</li> <li>· cabinet roentgenologic</li> <li>· laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui cu trombocite și cu reticulocite</li> <li>· laborator biochimic pentru determinarea bilirubinei, ALT, AST, indicilor biochimici</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> Prednisolon Antiagregante (Acid acetilsalicilic, Pentoxifilină, Dipyridamol)
<b>D.3 Secțiile specializate din cadrul spitalelor raionale, municipale și republicane</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· medic pediatru</li> <li>· medic hematolog</li> <li>· medic funcționar</li> <li>· medic imagist</li> <li>· medici laboranți</li> <li>· asistente medicale</li> <li>· acces la consultații calificate: pediatru, genetician, oftalmolog, infecționist, nefrolog, endocrinolog</li> </ul>
	<b>Aparataj, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· este comun cu cel al secțiilor consultativ-diagnostice raionale, municipale și republicane</li> <li>· laborator microbiologic și imunohematologic</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> Prednisolon Antiagregante (Acid acetilsalicilic, Pentoxifilină, Dipyridamol) Heparină

## **E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI**

<b>№</b>	<b>Scopurile protocolului</b>	<b>Măsurarea atingerii scopului</b>	<b>Metoda de calculare a indicatorului</b>	
			<b>Numărător</b>	<b>Numitor</b>
<b>1.</b>	Sporirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu AH	1.1. Ponderea pacienților cu AH cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar), conform recomandărilor „Protocolului clinic național AH” pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu AH cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar), conform recomandărilor „Protocolului clinic național AH” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AH care se află în supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an.
<b>2.</b>	Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu AH	2.1 Ponderea pacienților cu AH care au primit tratament în condiții de ambulator conform recomandărilor „Protocolului clinic național AH” pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu AH care au primit tratament în condiții de ambulator conform recomandărilor „Protocolului clinic național AH” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AH care se află în supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an.
		2.2 Ponderea pacienților cu AH care au primit tratament în condiții de staționar conform recomandărilor „Protocolului clinic național AH” pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu AH care au primit tratament în condiții de staționar conform recomandărilor „Protocolului clinic național AH” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AH care au primit tratament în staționar pe parcursul ultimului an.
<b>3.</b>	Reducerea ratei complicațiilor la pacienții cu AH	3.1. Ponderea pacienților cu AH care au dezvoltat complicații pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu AH care au dezvoltat complicații pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AH care se află în supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an.

### **Informație pentru părinți**

Anemia hemolitică este o afecțiune care se caracterizează prin distrugerea sporită a eritrocitelor. Boala poate fi moștenită sau dobândită. Anemiile hemolitice autoimune secundare (dobândite) se dezvoltă pe fondalul unor maladii (leucemia limfocitară cronică, limfoamele non-Hodgkin, limfomul Hodgkin, mielofibroza idiopatică, lupusul eritematos de sistem, artrita reumatoidă, hepatita cronică, ciroza hepatică, tumorile maligne nehođgkiniene etc.).

#### **Manifestările anemiei hemolitice**

Anemia hemolitică se manifestă prin 2 sindroame clinice: hemolitic și anemic.

1. Sindromul de hemoliză (este caracteristic pentru anemiile hemolitice): paloarea tegumentelor cu icter, culoarea întunecată a urinei, prezența în unele cazuri a splenomegaliei.

2. Sindromul anemic se caracterizează prin slăbiciuni generale, oboseală, vertij, dispnee la efort fizic, palpitații, tahicardie.

Diagnosticul de anemie hemolitică autoimună se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și este confirmat prin examenul de laborator.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. Și să vă comunice modalitatea tratamentului.

În crizele hemolitice grave cu scăderea accelerată a hemoglobinei mai jos de 70-80 g/l se efectuează transfuzii de componente sangvine eritrocitare deleuciocitate sau deplasmate, după caz fenotipate sau compatibilizate prin testul antiglobulinic indirect.

Pentru prevenirea complicațiilor cu tromboze vasculare și a sindromului CID: sol. Clorură de Sodiu 0,9 %, sol. Glucoză 5 %, Dextran 40 în perfuzie, Heparină sau Nadroparină sau Dalteparină, antiagregante.

Unele AH necesită în tratament splenectomia, după care remisiunea este obținută până la 80 % cazuri.

## **BIBLIOGRAFIE:**

1. Chadburn A. The spleen: anatomy and anatomical function. *Semin Hematology* 2000; 37 (1 suppl 1): 13-21
2. Diop S, Sene A, Cisse M, Toure AO, Sow O. Prevalence and morbidity of G6PD deficiency in sickle cell disease in the homozygote, *Dakar Med.* 2005;50(2):56-60  
Williams Hematology, ed.VII-a, 2006, MC-Graw-Hill-Companies Inc., Editors: Marschall A., Litchman MD, Thomas J.
3. Dors N, Rodrigues Pereira R, Van Zwieten R, Fijnvandraat K, Peters M., Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: clinical presentation and eliciting factors, 2008 *Ned Tijdschr Geneesk* May 3;152(18):1029-33.
4. Eber SW, Pekrun A, Neufeldt A et al. Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors: screening using a modified glycerol test., *Ann Hematol* 1992;64:88-92.
5. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE, Autoimmune hemolytic anemia.*Semin Hematol*, 1992,29:3-12
6. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters MC, Lubin B, Lorey F, Vichinsky E.  
Newborn screening for hemoglobinopathies in California, *Pediatric Blood Cancer*, 2009 Apr; 52(4):486-90
7. Oski's Pediatrics: Principles and Practice is a comprehensive guide to the current practice of pediatric care, ediția a 4-a, 2006
8. *Pediatric Hematology*, ed.III-a, 2006, Blackwell-Publishing, Editors: Arceci R.J., Hann I.M 3.
9. Philippe P., Autoimmune hemolytic anemia: diagnosis and management, *Presse Med.* 2007 Dec; 36 (12 Pt 3):1959-69. Epub 2007 May 3
10. Ucar K. Clinical presentation and management of hemolytic anemias, *Oncology [Huntingt]* 2002, 16 (9 suppl 10):163-70
11. Tagarelli A, Bastone L, Cittadella R, Calabrò V, Bria M, Brancati C., Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in southern Italy: a study on the population of the Cosenza province, *Gene Geogr.* 1991 Dec; 5(3):141-50.
12. Алексеев Н.А., Гематология детского возраста, Санкт-Петербург, Гиппократ, 1998
13. Баркаган З.С. / Геморрагические заболевания и синдромы, второе изд., Москва, Медицина, 1988
14. Воробьев А.И., Руководство по гематологии. 1,2 т.б Москва, Медицина, 1985